



# 一项新研究正在孕育

## 环境对儿童健康结局的影响

一项被称为“环境对儿童健康结局的影响”的研究计划利用现有出生队列，或将包括新队列，研究儿童发育及健康等重要领域的问题。© Roy Scott

在美国，哮喘、孤独症谱系障碍、肥胖、注意力缺陷/多动症及其他慢性儿童疾病的患病率居高不下。目前普遍认为，发育早期甚至孕前的环境暴露对个体在儿童时期之后的健康产生不良影响。因此，儿童发育时期接触的环境因素不仅对儿童自身，也对整个社会造成影响。目前，美国国立卫生研究院 (National Institutes of Health, NIH) 正在开展一项大规模长期计划来研究这些环境因素，该计划被称为“环境对儿童健康结局的影响 (Environmental Influences on Child Health Outcomes, ECHO)”。

NIH 的领导层计划将 ECHO 计划围绕 4 个有关公共健康的领域开展：(1) 上呼吸道及下呼吸道疾病，如哮喘和过敏；(2) 肥胖及其相关疾病，如糖尿病和代谢综合征；(3) 包括出生缺陷在内的产前、围产期和产后结局；(4) 神经发育及其相关疾病，如孤独症、神经行为和意识障碍。该计划将测定以上 4 个领域中的标准化的核心要素，其中包括人口特征、生长、睡眠、营养、活动模式，还包括通过最新科技测定的新型指标，如影响儿童发育的有关微生物学和表观遗传学指标。

在 2015 年 1 月 13 日发布的“信息申请”(Request for information, RFI)中,NIH 征求有关 ECHO 的意见,约有 190 条意见回复。总体上看,这些意见支持 NIH 开展这项大规模、多种族的研究,但是也对如何整合 ECHO 不同来源的数据及如何处理生命早期、特别是孕期暴露带来的影响表示关注。

### 以国家儿童研究为基础

首次涉足这样大规模的儿童环境健康调查是在 2000 年,国会指示 NIH 开展一项前瞻性出生队列研究,该研究以 10 万美国儿童为研究对象,从其母亲妊娠开始随访至儿童成长到至少 21 岁结束。在“国家儿童研究”(National Children's Study, NCS)中,研究人员计划测定妊娠期和出生后早期的外源化学物暴露,并保存生物及环境样品以便后续分析。至 2014 年,已向 NCS 拨款超过 13 亿美元。而经医学研究所(Institute of Medicine)审查及咨询委员会向院长提出建议,其结论是 NCS 存在研究设计及可行性方面的缺陷,NIH 院长 Francis Collins 于该年 12 月叫停了该项研究。

不过,NIH 副院长 Lawrence Tabak 强调,ECHO 不会仅是一个新的 NCS。他表示,“我们一直在维护 ECHO 这项计划的目标,而它的研究方法跟 NCS 完全不同。”

NCS 和 ECHO 两者之间关键的区别在于出生队列。NCS 采取招募大型新队列的方式,而 ECHO 将依靠现有队列及组织样本库(如脐带血和胎盘),ECHO 收集这些组织用以测定妊娠期

及儿童期的环境暴露和表观遗传学改变。Tabak 表示,“通过现有队列充分利用现有资源,这说明我们不必进行无谓的重复工作以及开销较高的研究对象招募工作,现有队列已经完成了这些工作。”

据加州大学欧文分校职业与环境卫生中心(Center for Occupational and Environmental Health)的教授兼系主任 Dean Baker 介绍,招募新的出生队列是导致 NCS 失败的原因之一。曾任 NCS 研究中心的研究人员、现就职于医学研究所评估委员会的 Baker 解释道,该研究的设计人员选择入户的方式完成基于家庭的研究对象的招募,这适于招募大批妊娠及计划妊娠的女性。此举可能有助于从发育早期开始评价环境的作用。

现场工作人员在 NCS 预调查阶段就实现了最初的招募目标。但是对非妊娠女性的随访存在更多问题。Baker 解释道,“在预调查期间,我们只采用了传统的电话调查的方式,而处于孕前期的研究对象流动性较高,一些年轻女性频繁更换住址及电话号码。”他表示,调查人员原计划随访 5 年,但是一年半内就有 54% 的研究对象失访。

加州大学伯克利分校环境研究和儿童健康中心(Center for Environmental Research and Children's Health)主任 Brenda Eskenazi 指出,基于医院或诊所的招募方式可改善入户抽样的缺陷,“因为你是与已加入医疗系统的女性研究对象合作”。事实上,NCS 办公室基于预调查最终提出了一项更实用的策略,该策略是基于医生推荐的病人和

专门针对妊娠妇女的医院产前招募。Baker 表示,“然而,国会到那时会要求医学研究所对 NCS 进行审查,而该研究所在其 2014 年的报告中指出,负责 NCS 的 NIH 项目组缺乏足够数量的内部专家,在 NCS 的管理结构下不太可能产生高质量且经济划算的研究方案。”

### 现有队列,新型工具

NIH 的官员尚未选择任何现有队列对其进行 ECHO 研究资助。但是 Tabak 已参考了“未产女性妊娠结局研究”(Nulliparous Pregnancy Outcomes Study),即监测“准妈妈们”(简称 nuMoM2b),该研究在全美 8 个临床研究站点及 12 个子站点招募妊娠女性,该队列的研究对象在种族、民族及地域上分布广泛。2010 年,经由尤尼斯肯尼迪施莱佛国立儿童健康和人类发展研究所(Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, NICHD)发起,并由 NICHD 和 NIH 妇女健康研究办公室(Office of Research on Women's Health)联合资助,nuMoM2b 已招募 9000 名女性,其最终目标是总共招募 1 万名。该队列旨在对遗传、表观遗传和环境因素进行表征,预测母亲和婴儿的不良妊娠结局。负责该队列的 NICHD 的主要研究人员未回应此事的评论请求。

然而,美国现有的许多出生队列与当今儿童面临的环境暴露并不相关,几名接受采访的研究人员对此表示担忧。例如,Eskenazi 指导萨利纳斯母

亲和儿童健康评估中心的 (Center for the Health Assessment of Mothers and Children of Salinas, CHAMACOS) 研究, 该研究调查加利福尼亚州萨利纳斯山谷拉丁裔农业工人群体的环境因素与儿童健康。这项研究于 1999 年至 2000 年间在 6 个当地的诊所招募了 601 名孕妇。Eskenazi 表示, 几年前在研究启动时收集的数据可能仍然有价值, 但它们可能无法反映当前的环境暴露情况, 如替代有毒物质的替代化学品的暴露情况。

Baker 还存有疑虑, 多少现有队列收集了有关环境暴露的高质量数据, 特别是产前发育这一关键时期的环境暴露情况。他表示, “盘点我们已有的数据, 并对现有资源进行整合, 尽管我觉得这个主意不错, 但这真的还存在问题。”

据 Baker 称, 过去 10 年里有关环境对儿童健康影响的前瞻性研究大多在统计学方面存在不足, 即对某些统计学分析方法来说样本量太小。因而他表示, ECHO 现有队列的总体样本量需要足够大, 才能在统计学上有把握地评估多种暴露及暴露与基因之间的交互作用。

Nigel Paneth 是密歇根州立大学 (Michigan State University) 的流行病学、生物统计学及儿科学教授, 曾任 NCS 的主要研究人员。他强调, 为确定儿童疾病的可预防因素, 特别是出生缺陷和早产等导致婴儿死亡的主要原因, 研究者必须在研究对象妊娠期间对环境暴露进行全面实时监测。他表示, “ECHO 限定在现有队列中, 这将提供

一些信息, 但是这与在妊娠关键暴露期间进行综合评估相比还不够。”

纽约西奈山医院儿童环境健康中心前主任 Philip Landrigan 建议采用一种组合式方法, 即审慎地创建新的出生队列和 (或) 在选定的现有队列中招募新的母婴配对研究对象。他表示, “这项策略可让研究人员对现有队列在早年创建时还未出现的新型环境暴露因素进行评估。”

Landrigan 和 Baker 在 2015 年初共同撰写了一篇文章, 文中他们主张建立一个“区域化、基于学术的前瞻性出生队列研究的国家联盟”, 以此达到 NCS 最初的研究目标。他们写道, 该联盟“将在标准流程下收集、分析、储存并共享核心数据, 而联盟中的每个机构也可收集各自人口、环境和地理区域的数据”。Baker 表示, ECHO 如同是“NCS 的替代研究”, 但是他认为, 该计划需要一个更长期的策略, 用于合并及分析现有队列的数据, 为这些队列增加新的研究对象并招募新的出生队列。

ECHO 的一个预期优势是可对新型环境及儿科的监测工具进行测评。Baker 表示, “NCS 并未对传感器及其他尖端的暴露测定技术的研发进行投资。我们所说的芯片可以在极低浓度下测定多种化学物。这听起来就像科幻小说, 而人们正致力于开发这些测定工具, 也正在取得进展。”

国家环境健康科学研究所 (National Institute of Environmental Health Sciences) 的所长 Linda Birnbaum 表示, 该所正在为许多这样的传感器研发给予支持。她说, “我们在 NIH

表现遗传路线图项目 (NIH Roadmap Epigenetics Program) 中发挥了领导作用, 并通过我们的定期资助项目对其持续提供支持。”事实上, NIH 只给予了约 1.44 亿美元资助用于开发用于研究儿科疾病的新工具及方法以支持 ECHO。

## 后续计划

ECHO 的长期策略尚未确定, 其部分原因是由经费的可用情况决定。Tabak 表示, “我们预计资助 5 至 7 年, 并据此进行规划。”根据 NIH 向 EHP 提供的声明表示, 总统预算要求在 2016 财政年度中为 ECHO 提供 1.65 亿美元支持。

目前 NIH 正在审查有关回应 RFI 的意见, 并将于未来几个月内编写并发布分析报告。Tabak 表示, 我们会定期持续地向 ECHO 工作组提供意见概要, 并持续讨论及审议关键项目以便执行 ECHO 的最终计划。Tabak 预计 2016 年度基金资助公告将于今年晚些时候公布, 审核程序将于明年夏季开始。基金资助预计于 2016 年 9 月执行。

---

Charles W. Schmidt, 科学硕士, 波兰获奖科学作家, 工程硕士, 曾为《发现杂志》(Discover Magazine)、《科学》(Science) 和《自然医学》(Nature Medicine) 撰稿。

译自 EHP 123(10):A260-A263 (2015)

翻译: 杨迪

\* 本文参考文献请浏览英文原文  
原文链接

<http://dx.doi.org/10.1289/ehp.123-A260>